

김도년 서울대학교 기계항공공학부 조교수 | e-mail : dnkim@snu.ac.kr
 이찬석 서울대학교 기계항공공학부 박사과정 | e-mail : chanseok@snu.ac.kr

이 글에서는 DNA를 이용하여 나노스케일의 구조물을 제작하는 방법인 DNA 오리가미(Origami) 나노기술의 원리와 해석 및 설계 기술, 그리고 응용분야를 소개하고자 한다.

DNA는 생명활동에 필요한 유전자 정보를 저장하고 있는 대표적인 생체 분자로 잘 알려져 있다. 두 개의 상보적인 염기서열을 가지는 DNA 가닥들이 염기쌍 사이의 수소결합을 통해 안정화된 이중 나선구조를 형성한다는 사실이 1953년 제임스 왓슨(James Watson)과 프랜시스 크릭(Francis Crick)에 의해 밝혀진 이후, 과학자들은 이러한 DNA의 특성을 이용하여 원하는 패턴 또는 형상의 인공구조물을 만들 수 없을까 하는 생각을 하게 되었다. DNA를 더 이상 유전정보의 저장 또는 전달 매체로 보지 않고 구조물을 만들기 위한 하나의 재료로 보는 소위 DNA 나노기술이 탄생한 것이다.

1980년대 초, 네드리안 시만(Nadrian Seeman) 교수에 의해 이러한 DNA 나노기술의 가능성이 처음 제안된 이후 DNA를 이용하여 구조물을 만들기 위한 다양한 방법론적인 연구가 진행되었고 1990년대 중후반에 이르러 실험적인 구현 및 확인이 본격화되기 시작하였다. 2006년, 캘리포니아 공과대학의 폴 로데문드(Paul Rothemund) 교수는 바이러스로부터 추출한 7,000~8,000개 정도의 염기를 지닌 긴 DNA 가닥(strand)을 수

DNA 오리가미 나노기술은 DNA의 자가조립(self-assembly) 반응을 통해 기존의 나노 공정으로는 만들기 어려운 복잡한 형상의 3차원 구조물을 수 나노미터 스케일의 정밀도로 제작할 수 있다.

십에서 수백 개의 짧은 DNA 가닥들로 접고 고정하여 원하는 구조물을 만드는 DNA 오리가미 나노기술을 개발하였다. 오리가미 기술은 간단한 원판(one-pot) 합성공정으로 비교적 높은 정확성과 합성물의 DNA 나노구조물 제작을 가능케 하여 큰 관심을 받게 되었고 그 결과 DNA 나노기술 전체의 획기적인 발전을 이끌고 있다. 최근에는 다른 물질들을 DNA 나노구조물 상의 특정한 위치에 배열하여 원하는 물리적, 화학적 특성을 나타내는 기능성 구조물의 설계 및 제작에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있어 나노광학, 나노전자기학, 나노의학, 나노로보틱스 등 다양한 분야에서의 응용 가능성이 높아지고 있다.

DNA 오리가미 나노기술의 원리

DNA 나노기술에서는 원하는 형상의 구조물을 만들기 위해 왓슨-크릭 결합법칙을 이용하여 미리 프로그래밍된 특정한 염기서열의 DNA 가닥들을 합성한다. 해당 DNA는 자신과 상보적인 염기서열을 갖는 다른 DNA와 자가조립되어 이중나선 DNA를 이루며, 같은 원리를 이

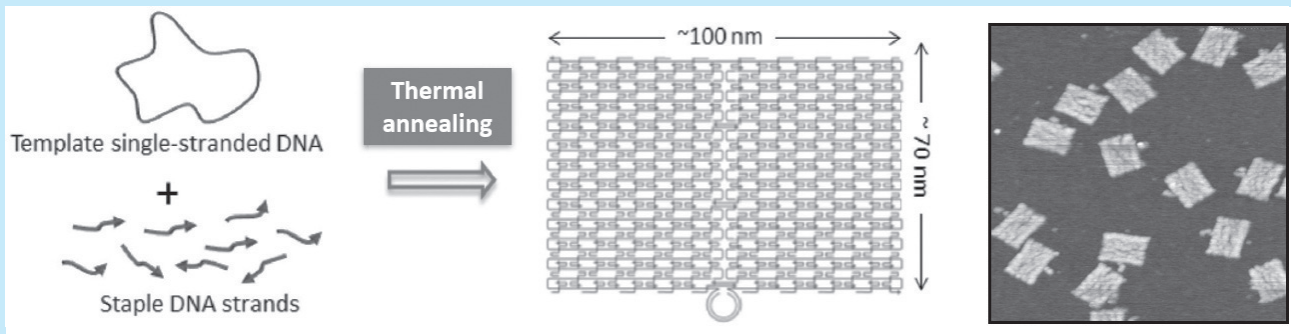


그림 1 DNA 오리가미 구조물의 제작과정 및 만들어진 구조물의 AFM이미지(Biomaterials Science, 2013).

용하면 홀리데이 정션(Holliday junction)이라 불리는 결합부위를 통해 두 개의 이중나선 DNA를 평행하게 연결할 수 있다. 이와 같은 방법으로 다수의 이중나선 DNA를 연결하면 2차원 평면상에서 특정한 형상을 갖는 DNA 나노구조물을 제작할 수 있으며, 같은 원리를 공간상으로 확장하면 특정한 격자구조를 갖는 3차원 형태의 구조물이 만들어진다.

DNA 오리가미 기술은 이러한 원리를 이용하여 더 큰 크기의 DNA 나노구조물을 효율적으로 제작하기 위해 탄생하였다. DNA 오리가미에서는 구조물을 만들기 위한 기본 뼈대로 M13 박테리오파지에서 추출한 7,000~8,000개 정도의 염기로 구성된 긴 단일가닥 DNA를 사용하며, 이를 스캐폴드(scaffold)라 부른다. 또한, 스캐폴드의 특정한 부분들을 연결하여 나노구조물 만들기 위해 20~50개 정도의 염기로 구성된 짧은 단일가닥 DNA를 약 200개 정도 화학적으로 합성해 사용하며, 이러한 DNA를 스테이플(staple)이라 한다. 스테이플은 만들고자 하는 구조물의 형상에 따라 스캐폴드의 특정한 부분에만 결합될 수 있도록 그 개수 및 염기서열이 정확하게 설계되어야 한다. 스캐폴드 및 스테이플의 상호결합은 수용액 상에서 이루어지며, 그 안에는 완충용액 버퍼와 DNA 사이의 정전기적 반발력을 완화시키기 위한 염이온($MgCl_2$ 또는 $NaCl$)이 첨가된다. 모든 반응물이 포함된 용액을 80°C 정도의 온도로 가열시킨 후 수 시간에서 수십 시간 동안 천천히 온도를 낮추는 열풀림(thermal annealing) 기법을 이용하면 수용액 속 스테이

플들이 스캐폴드의 지정된 위치에 상보적으로 결합하면서 DNA 나노구조물을 이루게 된다.

이와 같이 DNA 오리가미 기술을 통해 나노구조물을 만드는 실험과정은 타 나노공정 대비 비교적 단순한 편이나, 원하는 구조물의 형태가 달라질 때마다 다수의 스테이플 DNA의 염기서열을 새로 설계해야 하며 스테이플들이 반응에 동시다발적으로 참여하는 특성상 복잡한 3차원 형상의 구조물을 높은 수율로 만들기 위해서는 연결도 설계 및 합성 환경에 대한 세심한 제어가 요구된다.

컴퓨터를 이용한 설계 및 해석

이와 같이 DNA 오리가미 나노기술을 이용하여 원하는 형상의 구조물을 만들기 위해서는 스캐폴드 DNA가 특정한 위치에서 접힐 수 있도록 결합되는 스테이플 DNA의 상보적인 염기서열을 정확하게 설계해야 한다. 7,000개 이상의 염기에 대응하는 염기서열을 설계하는 일은 상당한 시간과 노력을 요하는 작업이며 그 과정에서 실수를 저지를 가능성이 매우 높다. 따라서, 컴퓨터를 이용한 설계 기술의 확보가 매우 중요하며, 현재 DNA 오리가미 구조물의 설계를 위한 몇 가지 소프트웨어들이 개발되어 사용되고 있다. 가장 대표적인 프로그램으로는 하버드 대학, 윌리엄 쉬(William Shih) 교수의 연구실에서 처음 개발된 cadnano(<http://cadnano.org>)가 있다. 허니콤 격자 또는 사각형 격자를 가지는 3차원

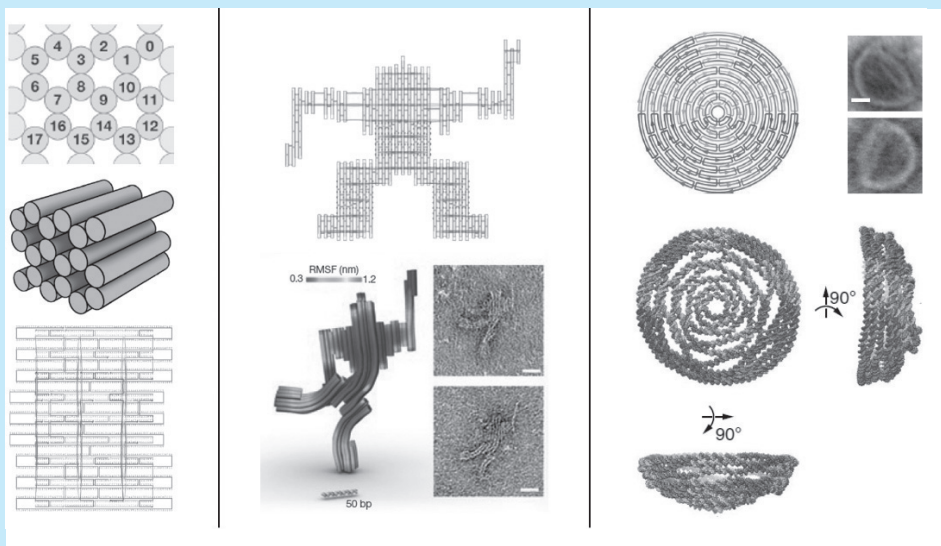


그림 2 DNA 오리가미 나노구조물의 설계 및 해석: (왼쪽) DNA 오리가미 구조물 설계를 위한 cadnano 프로그램(Nucleic Acids Research, 2009), (가운데) cadnano 프로그램에서 설계한 DNA 오리가미 구조물에 대한 유한요소 해석(Nature Methods, 2011), (오른쪽) Tiamat 프로그램에서 설계한 DNA 오리가미 구조물에 대한 유한요소 해석(Nature Communications, 2014).

오리가미 구조를 설계하는 데 사용되며 직관적이면서도 사용자 친화적인 인터페이스와 Autodesk Maya를 통한 강력한 3차원 렌더링 기능을 제공하고 있어 가장 널리 사용되고 있는 프로그램 중 하나이다. 아리조나 주립 대학, 하오 얀(Hao Yan) 교수의 연구실에서는 Tiamat(<http://yanlab.asu.edu>)이라는 프로그램을 개발하였으며 cadnano와 달리 특정 격자에 국한되지 않고 설계할 수 있는 유연성이 장점이다. 이 외에도 vHelix(<http://www.vhelix.net>), SARSE-DNA-origami(<http://cdna.au.dk/software>) 등이 있다.

위와 같은 프로그램을 이용하여 DNA 오리가미 구조물을 설계한 후에는 원하는 3차원 형상의 구조물이 실제로 만들어지는지를 확인하여 설계를 검증해야 한다. 하지만, 화학적으로 합성하여 검증하고 다시 설계를 보정하는 실험적인 설계-검증-보정 반복과정은 상당한 시간적, 금전적 비용을 발생시켜 비효율적일 수밖에 없다. 또한, 주로 사용되고 있는 투과전자현미경(Transmission Electron Microscope)이나 원자힘현미경(Atomic Force Microscope)을 이용한 검증은 2차원 이

미지에만 의존하여 3차원 형상을 검증하는 데 한계가 있다. 이러한 어려움을 극복하기 위해서는 설계된 염기서열을 바탕으로 DNA 오리가미 구조물의 3차원 형상 등을 예측할 수 있는 해석 기술의 확보가 매우 중요하다. 대표적인 예로, 매사추세츠 공과 대학, 마크 바테(Mark Bathe) 교수의 연구실에서는 유한요소법을 기반으로 한 CanDo(<http://cando-dna-origami.org>) 소프트웨어를 개발

하여 웹서버의 형태로 제공하고 있다. CanDo는 cadnano, Tiamat 등을 이용하여 설계한 DNA 오리가미 염기서열 정보로부터 유한요소모델을 생성하고 에너지 최소화 과정을 통해 구조물의 3차원 형상을 예측할 수 있다. 따라서, 설계자는 해석 결과를 바탕으로 실제 합성 전에 설계를 얼마든지 수정할 수 있기 때문에 많은 시간적, 금전적 비용을 절약할 수 있다.

응용분야

DNA는 대표적인 생체분자로 체내 환경에서 자연스럽게 분해되며 RNA, 단백질 등 다른 생체분자와의 결합이 용이하기 때문에 생체삽입이 가능한 구조물을 제작하는 데 있어 매우 유리한 장점을 가지고 있으며, 그 결과 생명공학 분야에서 DNA 오리가미 나노기술을 이용한 응용연구가 활발하게 이루어지고 있다. 목표 물질과의 결합을 통해 개폐를 조절하고 세포 내부에 효과적으로 물질을 전달하는 지능형 약물전달체의 개발과 관련된 연구가 특히 높은 관심을 받고 있다. 이와 더불어

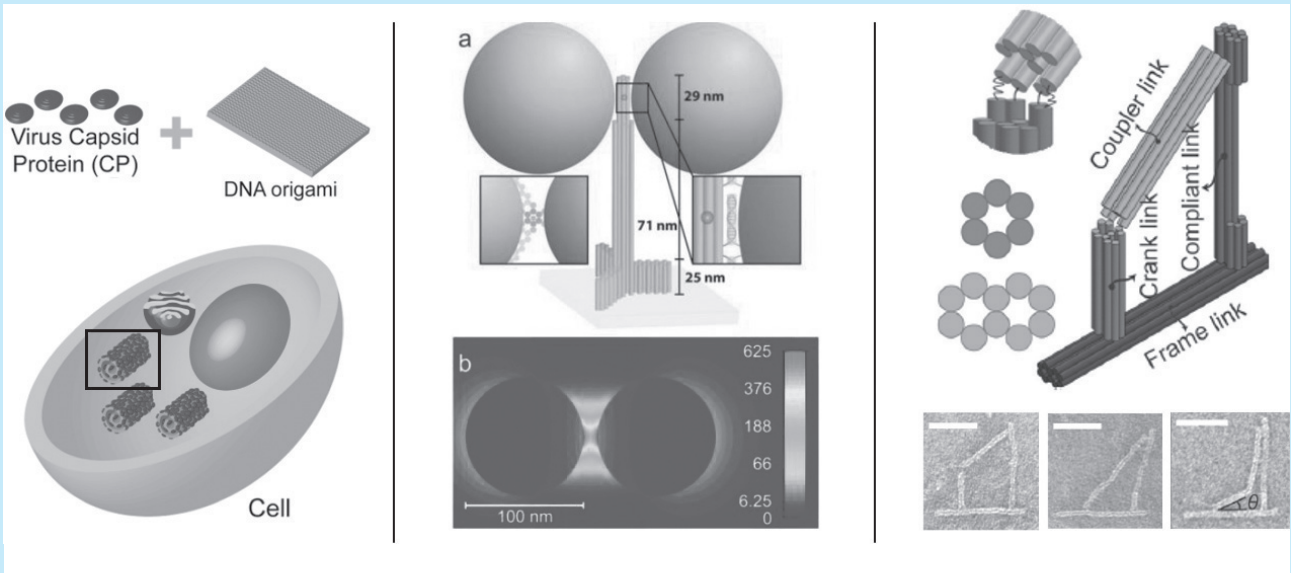


그림 3 DNA 오리가미 구조물의 다양한 응용 사례: (왼쪽) 세포 내부로의 물질전달을 위한 수송체(Nano Letters, 2014), (중간) 금 나노입자를 이용한 플라즈모닉 안테나(Nano Letters, 2015). (오른쪽) 쌍안정(Bistable) 특성을 지닌 동적 나노구조물(Nano Letters, 2015).

DNA는 반응기의 추가를 통해 금속입자 및 다양한 화학물질과의 결합이 가능하고, 염기 사이의 거리가 0.34나노미터에 불과하기 때문에 원하는 반응성 물질들을 2차원 평면 또는 3차원 공간 상에 매우 정밀하게 배열할 수 있다는 장점이 있다. 즉, DNA 오리가미 구조물을 다른 나노스케일의 현상을 관찰하기 위한 플랫폼으로 활용할 수 있는 것이다. 이러한 특징을 활용하여 두 개의 금속 나노입자를 아주 가까이 놓았을 때 발생하는 플라즈모닉 효과를 이용한 형광신호 증폭이나 다양한 나노 포토닉스 관련 연구가 활발히 진행되고 있다. 또한 금속 입자 이외에도 각종 화학물질 및 단백질 등 생체분자도 같은 방식으로 정밀하게 배열할 수 있어, 광학분해능 이상의 초고해상도 형광현미경 측정기술 등에도 활발히 응용되고 있다.

최근에는 정적인 구조뿐만 아니라 DNA의 유연성을 활용하여 변형이 가능한 구조물을 제작하려는 연구

DNA 오리가미 나노기술은 DNA의 재료적 특성 및 높은 설계 자유도를 이용한 다양한 형상의 구조물 제작을 통해, 생명공학 및 각종 나노공학 분야에서의 응용연구가 활발히 진행되고 있다.

가 주목을 받고 있다. 외부 물질과 결합했을 때 형상이 변화할 수 있도록 구조물을 제작하여 단분자 검출 센서로 이용하거나, DNA 오리가미 구조물의 기구학적인 설계를 통해 구동이 가능한 동적 구조물을 제작하는 등 나노기계의 형태로 발전하고 있다. DNA구조물을 변형시키는 방법은 주로 상보적인 염기를 갖는 DNA가닥을 연료(fuel)로 이용하는 방식이 많았으나, 최근에는 온도 및 pH의 변화, 광자극 등을 활용하려는 시도가 활발히 이루어지고 있다.

DNA 오리가미 나노기술은 최적 설계, 특성 및 거동 해석과 대량 생산 등의 측면에 있어서 아직 태동기에 있는 기술로, 전통적인 기계공학 기술의 접목을 통해 기술적 진보를 이끌어 낼 수 있는 분야이며, 추후 기술 발전에 따라 나노기술 전반에 다양한 파급효과를 불러올 수 있을 것으로 기대되고 있다.